

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-294527

(43)Date of publication of application : 23.10.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/365

A61P 11/00

A61P 11/02

A61P 11/06

A61P 13/12

A61P 17/00

A61P 27/14

A61P 31/00

A61P 31/04

A61P 31/12

A61P 35/02

A61P 37/00

A61P 37/08

// C07D313/00

(21)Application number : 2000-113938

(71)Applicant : AJINOMOTO CO INC  
KEIO GIJUKU

(22)Date of filing : 14.04.2000

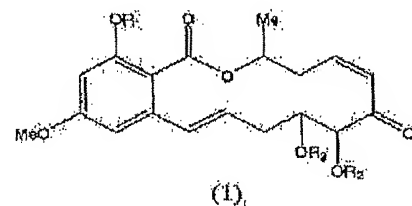
(72)Inventor : KOYASU SHIGEO  
MATSUDA TATSUSHI  
TAKEHANA KENJI  
KOBAYASHI MIKI

### (54) IMMUNOLOGICAL TOLERANCE INDUCER SPECIFIC FOR Th2 REACTION

#### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain an immunological tolerance inducer specific for Th2 reaction, especially an agent usable for the prophylaxis, amelioration or treatment of allergic diseases or immune disorders in which the activation of Th2 lymphocytes and an abnormality in a humoral immune reaction caused thereby are associated with the morbid state.

**SOLUTION:** This agent comprises a compound represented by the following general formula (1) (wherein, R1, R2 and R3 denote each independently hydrogen atom or a substituent group convertible into the hydrogen atom in vivo) or its salt.



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-294527  
(P2001-294527A)

(43) 公開日 平成13年10月23日 (2001. 10. 23)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K	31/365	A 6 1 K 31/365	4 C 0 6 2
A 6 1 P	11/00	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 6
	11/02	11/02	
	11/06	11/06	
	13/12	13/12	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-113938 (P2000-113938)	(71) 出願人	000000066 味の素株式会社 東京都中央区京橋 1 丁目15番 1 号
(22) 出願日	平成12年 4 月14日 (2000. 4. 14)	(71) 出願人	899000079 学校法人 慶應義塾 東京都港区三田 2 丁目15番45号
		(72) 発明者	小安 重夫 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学 医学部内
		(74) 代理人	100080229 弁理士 石田 康昌 (外 1 名)

最終頁に続く

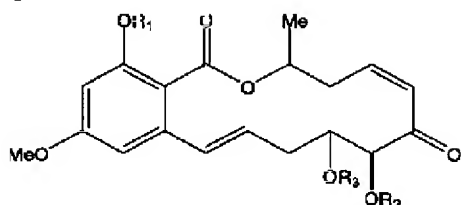
(54) 【発明の名称】 T h 2 反応に特異的な免疫寛容誘導剤

(57) 【要約】

【課題】 T h 2 反応に特異的な免疫寛容誘導剤、特に T h 2 リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に關与するアレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患の予防、改善または治療のために使用しうる薬剤を提供する。

【解決手段】 下記一般式 ( 1 ) で示される化合物またはその塩を含む薬剤の提供による。

【化 1 】



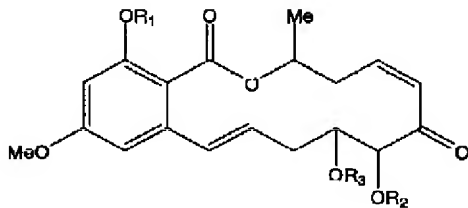
(1)

但し、上記一般式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれ独立して、水素原子または生体内で水素原子に変換しうる置換基を表す。

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)で示される化合物またはその塩を含むことを特徴とする、Th2反応に特異的な免疫寛容誘導剤。

【化1】



(1)

但し、上記一般式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれ独立して、水素原子または生体内で水素原子に変換し得る置換基を表す。

【請求項2】当該置換基が、低級アルキル基および低級アシル基からなる群より選択される置換基である請求項1記載の免疫寛容誘導剤。

【請求項3】R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>がすべて水素原子である請求項1記載の免疫寛容誘導剤。

【請求項4】Th2リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に関与するアレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患の予防、改善または治療用である請求項1～3いずれか記載の免疫寛容誘導剤。

【請求項5】当該アレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患が、アトピー性皮膚炎、慢性気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺臓炎、アナフィラキシーおよび慢性白血病からなる群より選択される疾患である請求項4記載の免疫寛容誘導剤。

【請求項6】当該アレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患が、自己抗体の産生異常が原因となる自己免疫疾患である糸球体腎炎および全身性エリテマトーデスから選択される疾患である請求項4記載の免疫寛容誘導剤。

【請求項7】当該アレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患が、感染症である請求項4記載の免疫寛容誘導剤。

【請求項8】感染症が、寄生虫感染、ある種の細菌およびウイルス感染からなる群より選択される請求項7記載の免疫寛容誘導剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、Th2反応に特異的な免疫寛容誘導剤に関し、Th2リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に関与すると考えられるアレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患を予防、改善または治療するために使用することができる免疫寛容誘導剤に関する。より詳しくは、低分子のある種の環状マクロライドを含有することを特徴とする、Th2反応に特異的な免疫寛容誘導剤、およびこれを含むTh2リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に関与すると考えられるアレルギー性疾患お

よび免疫異常疾患を予防、改善、または治療するために使用可能な薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】リンパ球が産生するリンホカインは、免疫応答を正および負に調節する蛋白性の液性因子である。免疫反応の制御に重要な役割を有するヘルパーTリンパ球（Thリンパ球またはThと略することもある。）は、自ら産生するリンホカインの種類により大きく二種類のサブタイプにクラス分けされ、それぞれTh1リンパ球（Th1）とTh2リンパ球（Th2）と呼ばれている。Th1リンパ球は主にインターロイキン（ILと略す。）-2、インターフェロンガンマ（INF-gammaと略す。）を産生し、細胞性免疫の成立に重要である。また、Th2リンパ球は主にIL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13を産生し抗体産生の援助を主体とする体液性免疫の成立に重要である（Mossman, 1989, Annual Rev. Immunol., 7:145-173参照。）。最近、多くの疾患の病態形成の原因として、Th1リンパ球およびTh2リンパ球間のバランスの破綻が挙げられており、とりわけアレルギー性疾患や自己抗体産生による自己免疫疾患ではTh2の異常な活性化が病態の原因と考えられている。この様な疾患においては、異常に活性化したTh2を特異的に抑制するか、またはTh1を特異的に活性化することによって疾患の原因を取り除き、疾患の予防および治療が可能になると考えられている。

【0003】しかしながら、従来の医薬品の中にはTh1およびTh2のどちらかに選択的に作用する低分子の医薬品はほとんどなく、リンホカイン自身やその中和抗体により、疾患モデル動物で治療効果を示す例が知られているのみである。例えば、Th1反応が感染防御に重要である細胞内寄生虫のプロトゾア感染はINF-gamma処理により抑制されるが、IL-4処理では増悪化する。一方、その防御にTh2反応優位が重要である細胞外寄生虫であるネマトーダ感染は、IL-4処理により制御できるが、INF-gammaを処理すると増悪化される（Heinzel et al., 1989, J. Exp. Med. 162:59-72, Blise et al., 1994, J. Exp. Med. 179:347-351参照。）。また、Th2リンホカインとの相関が大きい全身性エリテマトーデス様の特色を持つ自己免疫性GVHD（移植片対宿主病）モデルは抗IL-4抗体処理によって抑制される（Umland et al., 1992, Clin. Immunol. Immunopathol. 63:66-73参照。）。

【0004】一方で、Tリンパ球の活性化には抗原受容体からの刺激と共に副刺激を必要とし、副刺激の非存在下で抗原刺激のみが加えられたり、何らかの理由により

副刺激の伝達が不十分なときに、細胞は抗原特異的に不応答の状態に陥り、その後、同じ抗原により副刺激を伴った完全な刺激を受けようとも、全く応答しない。この状態をTリンパ球のクローナルアナジー (clonal anergy) と呼び、正常なTリンパ球の成熟過程においては、成熟Tリンパ球は自己の抗原に対してはアナジー (anergy) となっているのである (Schwartz et al., 1997, Curr. Opin. Immunol. : 351-7 参照)。)。人為的にTリンパ球に不応答性を与えアナジーを誘導する為には、副刺激伝達の主体となる分子を特異的に抑制することが必要と考えられており、副刺激伝達分子の特異的抗体などにより抗原特異的なアナジーを誘導できることが知られており、自己免疫疾患などの免疫過剰の疾患への応用が図られている。もし何らかの低分子化合物により、Tリンパ球の活性化の際に、副刺激からの刺激を選択的に抑制するか、または副刺激伝達分子から不十分な刺激が与えられれば、抗原特異的な不応答性 (アナジー) を誘導できる。さらにリンパ球への不応答性の誘導により抗原特異的な免疫寛容が獲得される (Schwartz et al., 1997, Curr. Opin. Immunol. 9: 351-7 参照。))。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、Thリンパ球のうち、Th2リンパ球に特異的に、刺激に対する不応答性を誘導し、抗原特異的な免疫寛容を獲得させるような薬剤、すなわち従来技術で達成し得なかったTh2反応に特異的な免疫寛容を誘導する薬剤を提供することにある。さらに本発明の目的は、Th2リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に関与すると考えられる、アレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患を予防、改善または治療するために使用可能である薬剤を開発し、提供することにある。

【0006】

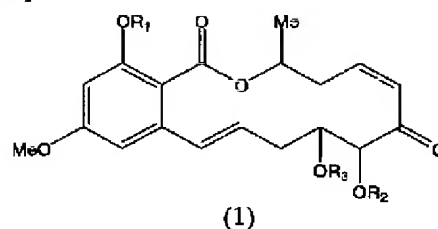
【課題を解決するための手段】本発明者らは、前項記載の目的を達成すべく鋭意研究の結果、下記一般式(1)で示される化合物またはその塩が、Th2反応に特異的な免疫寛容を誘導することを見出した。すなわち、下記一般式(1)で示される化合物またはその塩は、Th2リンパ球に特異的に働き継続的な不応答性を誘導すること、さらには、Th2リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に関与すると考えられるアレルギー性疾患および免疫異常疾患の予防、改善または治療に有効であることを見出し、この様な知見に基づいて本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、以下の通りである。

【0008】[1] 下記一般式(1)で示される化合物またはその塩を含むことを特徴とする、Th2反応に特異的な免疫寛容誘導剤。

【0009】

【化2】



【0010】但し、上記一般式(1)中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれ独立して、水素原子または生体内で水素原子に変換し得る置換基を表し、Meはメチル基を表す。

【0011】さらに、本発明には、好ましい形態として以下の発明も含まれる。

【0012】[2] 当該置換基が、低級アルキル基および低級アシル基からなる群より選択される置換基である[1]記載の免疫寛容誘導剤。

【0013】[3] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>がすべて水素原子である[1]記載の免疫寛容誘導剤。

【0014】[4] Th2リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に関与するアレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患の予防、改善または治療用である[1]～[3]いずれか記載の免疫寛容誘導剤。

【0015】[5] 当該アレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患が、アトピー性皮膚炎、慢性気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺臓炎、アナフィラキシーおよび慢性白血病からなる群より選択される疾患である[4]記載の免疫寛容誘導剤。

【0016】[6] 当該アレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患が、自己抗体の産生異常が原因となる自己免疫疾患である糸球体腎炎および全身性エリテマトーデスから選択される疾患である[4]記載の免疫寛容誘導剤。

【0017】[7] 当該アレルギー性疾患もしくは免疫異常疾患が、感染症である[4]記載の免疫寛容誘導剤。

【0018】[8] 感染症が、寄生虫感染、ある種の細菌およびウイルス感染からなる群より選択される[7]記載の免疫寛容誘導剤。

【0019】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳細に説明する。なお、好ましい実施の形態を中心に説明するものであり、本発明の範囲は以下に説明する発明の実施の形態の記載に限定されることはない。

【0020】本発明のTh2反応に特異的な免疫寛容誘導剤は、上記一般式(1)で示される化合物または塩を含む。R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれ独立して水素原子、または好ましくは薬理的に許容される置換基であって、生体内で水素原子に変換し得る置換基を表す。

【0021】R<sub>1</sub>のために指定される、生体内で水素原子に変換し得る置換基として好ましい置換基は、低級アルキル基 (好ましくは脂肪族アルキル基、さらに好まし

くはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基など) および低級アシル基(好ましくは脂肪族アシル基、さらに好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基およびイソブチリル基など)から選ばれるいずれかの置換基である。

【0022】 $R_2$ および $R_3$ がそれぞれ独立して、生体内で水素原子に変換し得る置換基である場合には、これら生体内で水素原子に変換し得る置換基として好ましいのは、低級アルキル基(好ましくは脂肪族アルキル基、さらに好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基およびイソプロピル基など)および低級アシル基(好ましくは脂肪族アシル基、さらに好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基およびイソブチリル基など)から選ばれるいずれかの置換基である。

【0023】 $R_2$ および $R_3$ は一緒になって、生体内で $R_2$ および $R_3$ のそれぞれが水素原子に変換し得る置換基であってもよく、例えば、 $R_2$ と $R_3$ が一緒になってメチレン基、ジメチルメチレン基、エチレン基などであってもよい。

【0024】前記一般式(1)で示される化合物の塩には、好ましくは薬理学的に許容し得る任意の塩が含まれる。例えば、これら化合物とアルカリ金属との塩(ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属との塩(マグネシウム塩、カルシウム塩など)、アンモニアとの塩、アミン類との塩などが挙げられる。

【0025】前記一般式(1)で示される化合物に存在する不斉炭素の立体配置に特に限定はなく、それぞれ独立してR配置、S配置のいずれでもよい。本発明の薬剤は、薬理学的に問題のない限り、立体異性体の任意の割合の混合物として前記一般式(1)で示される化合物を含むものであってもよい。

【0026】前記一般式(1)で示される化合物は、公知の方法(特開平6-228122号公報、J. Org. Chem. 43:2339-2343など)に記載された方法により、または天然物より単離した化合物を適宜慣用される方法を用いて修飾することにより得ることができる。

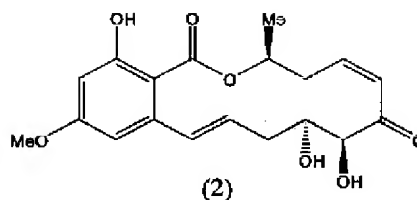
【0027】本発明の薬剤(本発明の免疫寛容誘導剤)は、好ましくは前記一般式(1)中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ がすべて水素原子である化合物またはその塩を含むものである。

【0028】さらに好ましくは、以下の式(2)で示される構造の化合物またはその塩を含むものである。

【0029】比旋光度および融点を確認し文献値と比較したところ、後記の化合物 LL-Z1640-2 が式(2)で示される構造(立体配置)を有する化合物と一致することを確認しており、LL-Z1640-2及びこれと同じ立体構造を有する化合物又はその塩が特に好ましい。

【0030】

【化3】



【0031】なお、上記の式(2)で示される化合物は、LL-Z1640-2と称され、原虫(Tetrahymena Pyriformis)の増殖と運動を阻害する化合物として既に知られている(Ellestad et al., 1978, J. Org. Chem. 43:2339-2343参照)。また、LL-Z1640-2は単球からのIL-1の産生を抑制することが知られている(特開平6-228122号公報および特開平8-40893号公報参照)。しかしこれらの文献には、抗原虫作用、IL-1産生過剰を原因とする疾病やIL-1依存性腫瘍などの治療薬および予防薬および臓器移植の際の免疫抑制剤としての可能性は示唆されているが、本発明におけるTh2リンパ球に特異的に作用して抗原特異的な不応答性を誘導し、ひいてはTh2リンパ球の活性化および液性免疫反応異常が病態に関与する疾患の予防、改善および治療に有効であることは示唆されていない。

【0032】本発明の薬剤は、Th2リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に関与するすべての疾患に用いることができる。これらの疾患としては、アトピー性皮膚炎、液性免疫反応の異常を伴った慢性気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺臓炎、アナフィラキシーなどのアレルギー性疾患、慢性白血病、および糸球体腎炎、全身性エリテマトーデスなどの自己抗体の産生異常が原因となる自己免疫疾患、また感染症、例えば寄生虫感染、ある種の細菌ならびにウイルス感染などを例示することができる。

【0033】本発明の薬剤は、特に問題のない限り、前記一般式(1)で示される化合物またはその塩の他に、他の適当な医薬活性物質をさらに含むものであってもよい。また、薬理学的に許容し得る各種の製剤用物質を含むものであってもよい。例えば、適当な医薬活性物質として、血小板凝集阻害剤、気管支拡張剤、保湿剤、鎮痛剤、鎮痛剤および他のステロイド性または非ステロイド性の抗炎症剤が挙げられる。製剤用物質として、現在までに公知の、または将来開発されるすべての補助剤、例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、崩壊剤、結合剤、被覆剤、潤滑剤、滑走剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤または可溶化剤を挙げることができる。さらに製剤用物質を詳しく例示すると、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトールおよび他の糖類、タルク、牛乳蛋白、ゼラチン、でんぷん、セルロースおよびその誘導体、動物および植物油、ポリエチレングリコール、および溶剤、例えば滅菌水および一価または多価アルコール

ル、例えば、グリセロールを挙げることができる。

【0034】本発明の薬剤は、公知のまたは将来開発される様々な医薬製剤の形態とすることができる。本発明の薬剤をこれら様々な医薬製剤の形態とするためには、公知のまたは将来開発される方法を適宜採用することができる。

【0035】これら様々な医薬製剤の形態として、例えば適当な固形または液状の製剤形態、例えば、顆粒、粉剤、被覆錠剤、錠剤、(マイクロ)カプセル、坐剤、シロップ、ジュース、懸濁液、乳濁液、滴下剤または注射用溶液、ならびに活性物質の放出を延長する製剤などを挙げることができる。

【0036】以上に例示した製剤形態にある本発明の薬剤には、薬効を奏するに有効な量の、前記一般式(1)で示される化合物またはその塩を含有すべきことはもちろんのことである。

【0037】本発明の薬剤の対象動物に対する投与量は、Th2リンパ球の反応に特異的な免疫寛容を誘導するために必要な量であって、かつ薬理学的に問題の生じない量であればよい。例えば、本発明の薬剤に含まれる化合物がLL-Z1640-2である場合は、LL-Z1640-2の正味重量で表して好ましくは患者(体重70kg)一人あたり100mg〜500mg、さらに好ましくは30〜50mgの投与量単位で投与することができる。もし医薬的に必要である場合には、投与量単位は、患者一人あたり1000mg、2000mgまたは5000mgまで増加させることができる。

【0038】本発明の薬剤の投与回数に特に限定はないが、好ましくは一日あたり1回〜1週間あたり1回、さらに好ましくは1日あたり3回または4回である。本発明の薬剤の投与方法には特に限定がなく、現在までに公知の、または将来開発される投与方法を適宜採用することができる。投与方法としては、例えば経口投与、腹腔内投与、静脈内投与、経皮的投与、吸入投与などが挙げられる。

【0039】本発明の薬剤を投与する際には、特に困難がない限り、本発明の薬剤以外の薬剤を同時にまたは交互に投与してもよい。例えば血小板凝集阻害剤、気管支拡張剤、保湿剤、鎮痛剤、鎮痛剤、あるいは他のステロイド性または非ステロイド性の抗炎症剤を、同時にまたは交互に投与してもよい。

【0040】本発明の薬剤は、Th2反応に特異的な免疫寛容を誘導することによって改善される疾患に対して用いることができ、これらの疾患がヒトの疾患であるかヒト以外の動物体の疾患であるかを問わない。動物用薬剤の投与量は、ヒトについて用いられる薬剤のデータから容易に計算することができる。

【0041】

【実施例】以下、実施例により、本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明の範囲は以下の実施例に限定さ

れるものではない。

【0042】(実施例1)Th2反応に特異的な免疫寛容誘導剤としてのLL-Z1640-2の効果一般的に試験管内でTリンパ球の活性化する際に用いる方法を用いて行った。すなわち、新しく調製したTリンパ球に刺激を加え、これを一次刺激とした。20〜24時間の後に細胞を洗浄し、刺激剤の添加されていない培地で3日間培養した後に、再び刺激を加えた。この2度目の刺激を二次刺激とした。一次刺激の際に全く活性化されていないか、または正常に活性化された細胞は二次刺激も正常に起こり、リンホカインが産生された。一方、一次刺激時のLL-Z1640-2の処理により一次刺激時に副刺激が抑制されたか、または不完全な刺激が伝達された場合には、Tリンパ球は抗原特異的な不応答性(アナジー)に陥り、LL-Z1640-2を培養液中から取り除いた後の二次刺激後のリンホカインの産生のうちTh2リンホカインであるIL-4のみ抑制された。このとき、Th1リンホカインであるIL-2への影響はなかった。

【0043】具体的には、BALB/cマウス脾臓から新しく調製した脾臓細胞よりCD4陽性細胞ならびにCD8陽性細胞をMACS法(Magnetic-beads Associated Cell Sorting)にて約90%純度のTリンパ球を調製した。調製したTリンパ球 $2 \times 10^6$ 細胞を、6穴プレート中で、プレートに結合させた抗CD3モノクローナル抗体(50 $\mu$ g/ml:2C11)および抗CD28モノクローナル抗体(50 $\mu$ g/ml:37.5I)により刺激し、これを一次刺激とした。刺激後、18〜22時間後に細胞を回収し、PBS(Phosphate-Buffered Saline)を用いて3回洗浄した後に、新たな培養液(10%牛胎児血清添加RPMI1640培地)に懸濁して3日間培養した。3日間培養した細胞 $1 \times 10^5$ 細胞を96穴プレートへ移し、96穴プレートに結合させた抗CD3モノクローナル抗体(50 $\mu$ g/ml:2C11)および抗CD28モノクローナル抗体(50 $\mu$ g/ml:37.5I)により刺激し、二次刺激とした。二次刺激後、24〜48時間後に培養上清を回収し、ENDOGEN社のELISAキット(カタログ番号:EM-IL2、EM-IL4)にて、マウスIL-2およびマウスIL-4の産生量を測定した。試験化合物は、一次刺激の時のみに同時に添加した。図1がこの試験における、LL-Z1640-2の効果を調べたもので、二次刺激後に産生されたリンホカインの中のTh1リンホカインとしてIL-2を、Th2リンホカインとしてIL-4の産生を数値化したものである。座標の縦軸はELISA法の測定に用いた吸光度値である。図中のO.S.は測定感度以上のリンホカインの産生があったことを示している。No.1〜6は表1に示す処理を行ったサンプルである。

【0044】

【表1】

No.	一次刺激 (化合物添加)	二次刺激
1	+	-
2	+	+
3	+ (10 ng/ml LL-Z1640-2)	+
4	+ (25 ng/ml LL-Z1640-2)	+
5	+ (100 ng/ml LL-Z1640-2)	+
6	- (100 ng/ml LL-Z1640-2)	+

【0045】これらの結果から明らかなように、一次刺激時に100 ng/mlのLL-Z1640-2を添加した場合には、二次刺激時のTh1リンホカイン（IL-2）の産生には影響を与えずに、Th2リンホカイン（IL-4）の産生が抑制された。この効果は、LL-Z1640-2のみを添加して、一次刺激を加えない場合（6）には認められないことから、LL-Z1640-2によるTh2リンホカイン産生細胞の除去ではなく、LL-Z1640-2が一次刺激時にTh2リンパ球に特異的に作用して不応答性（アナジー）を誘導したものであると考えられた。

【0046】このようなTh2リンホカインに選択的な効果は、その他の既存免疫抑制剤では観察されない。また試験管内でTリンパ球にアナジーを誘導できる副刺激分子抗体などでは、Th1およびTh2リンホカインの差は観察されず両者に不応答性を誘導する。LL-Z1640-2に見られた、Th2リンパ球に選択的な不応答性の誘導はこの化合物に特有のものである。

【0047】本実験例から、本発明に係るLL-Z1640-2が、Th2リンパ球に特異的な不応答性を誘導することが明らかとなった。従って、LL-Z1640-2を含む薬剤はTh2反応に特異的な免疫寛容誘導剤として利用することができることが分かる。さらに、Th2リンパ球がその病

態に関与する種々のアレルギー性疾患などの予防および治療に利用される優れた薬剤となりうることが分かる。

【0048】なお、前記した通りこの実施例で使用された化合物 LL-Z1640-2 は前記式（2）で示される立体構造を有していることを確認しており、この構造が特に有効であることが理解される。

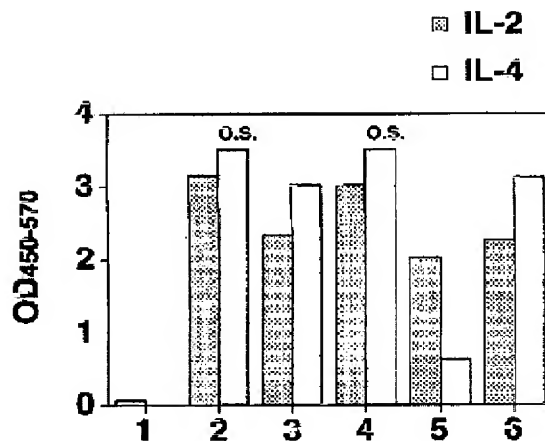
【0049】

【発明の効果】本発明の薬剤は、Th2リンパ球に特異的な不応答性を誘導する。そのため、本発明の薬剤を、特にTh2リンパ球の活性化およびそれに伴う液性免疫反応の異常が病態に関与するアレルギー性疾患や、免疫異常疾患の予防、改善または治療のために使用し得る。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例における、Th2リンパ球に特異的な不応答性を誘導するLL-Z1640-2の効果を図示したものである。二次刺激後に産生されたリンホカインの中のTh1リンホカインとしてIL-2を、Th2リンホカインとしてIL-4の産生を数値化したものである。座標の縦軸はELISA法の測定に用いた吸光度値である。図中のO. S. は測定感度以上のリンホカインの産生があったことを示している。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	17/00
	27/14		27/14
	31/00		31/00
	31/04		31/04
	31/12		31/12
	35/02		35/02
	37/00		37/00
	37/08		37/08
// C 0 7 D	313/00	C 0 7 D	313/00
(72)発明者 松田 達志		(72)発明者 小林 幹	
東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学 医		神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の	
学部内		素株式会社医薬研究所内	
(72)発明者 竹鼻 健司		Fターム(参考) 4C062 JJ70	
神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の		4C086 AA01 AA02 BA17 MA01 MA04	
素株式会社医薬研究所内		NA14 ZA33 ZA34 ZA59 ZA81	
		ZA89 ZB01 ZB05 ZB07 ZB13	
		ZB27 ZB31 ZB33 ZB35 ZB37	